

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-148267

(43)Date of publication of application : 09.06.1989

(51)Int.Cl.

A61M 1/36

(21)Application number : 62-308903

(71)Applicant : NIPPON MEDICAL SUPPLY
CORP

(22)Date of filing : 07.12.1987

(72)Inventor : SUGIYAMA MASAFUMI
NAGATSUMA TAKAKO

(54) HEMOGLOBIN ADSORBER

(57)Abstract:

PURPOSE: To remove free hemoglobin in blood efficiently and selectively by utilizing porous glass with mean pore diameter of specified value which is packed into a column and made into a sterilizable adsorber by bringing in contact with hemoglobin contained in blood.

CONSTITUTION: Porous glass used herein is formed by melting an alkali- borosilicate glass, then by heat treating in the region of transition temperature to obtain microfine phase-separation glass wherein one phase is dissolved to form fine pores under acid treatment. The average diameter of the fine pores of the obtained porous glass is 120 μ m or more. When the pore-size becomes too large, more amount of total protein is absorbed while lowering the adsorbing capacity of hemoglobin, therefore, the pore-size is preferably 500 μ m or below. By packing this adsorbent into a column provided with access openings for blood and by flowing blood continuously, the selective adsorption of hemoglobin can be performed. Since this enables the sterilization of bacteria through high temperature steam or radiation, the obtained adsorbent is suitable for medical treatment.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of
rejection]

[Kind of final disposal of application other than
the examiner's decision of rejection or

application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

3

CLAIMS

(57) [Claim(s)]

[Claim 1] The adsorbent of the hemoglobin which an average pore diameter is 120A or more, and is characterized by consisting of porous glass 500A or less.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[Industrial Application]

This invention relates to the adsorbent which can adsorb hemoglobin alternatively. It is related with the suitable adsorbent for the purpose which prevents that carry out adsorption treatment of the isolation hemoglobin in blood by extracorporeal circulation, and hemoglobin causes a harmful operation to a living body in more detail.

[Description of the Prior Art]

When it treats using blood extracorporeal circulation equipment like an artificial kidney or an artificial heart and lung, hemolysis may often be caused and various complication may be caused. One of the cause of this is based on the isolation hemoglobin which has carried out the transmigration into blood according to hemolysis. That is, although it combines with haptoglobin in blood, isolation hemoglobin serves as complex and it is processed by the reticuloendothelial system, if there are many amounts of hemolysis and they exceed processing capacity, hemoglobin will act as an organization toxic substance and will cause renal failure etc. Moreover, also by the hemolytic anemia which is a kind of an autoimmune disease, a lot of hemoglobin carries out the transmigration into blood similarly, and various failures are caused. When such a situation arises, it will be thought that a failure can be prevented if isolation hemoglobin is removable out of blood. It was [that the approach by adsorption is only slightly examined about hemoglobin, and] to be conventionally known as a means to remove the harmful matter in blood, although it was the approach of using semipermeable membrane, and the approach of using an adsorbent.

Having been conventionally known as an adsorbent for removing the isolation hemoglobin in blood combines haptoglobin with insoluble support. That is, hemoglobin is adsorbed using having the property which haptoglobin combines with hemoglobin alternatively. And such an adsorbent is indicated by JP,55-4417,B and JP,56-51780,B.

[Problem(s) to be Solved by the Invention]

Since the conventional adsorbent which combined haptoglobin with insoluble support uses a biochemical reaction, it is excellent in respect of alternative adsorption of hemoglobin. However, the approach of haptoglobin needing an advanced technique fixing to support, without inactivating this, since it is the matter of the living body origin obtained from human plasma etc. by carrying out separation purification, and being practical in the present condition is not found out. And even if it has fixed comparing and maintaining activity, there was a phenomenon in which activity fell with the passage of time, and there was a problem in utilization. Moreover, since haptoglobin deactivated when it sterilized although it needed to sterilize beforehand when an adsorbent was used for a medical-application way, it had the fatal fault that sterilization was impossible.

The purpose of this invention is easy to manufacture and it is to offer the adsorbent which can adsorb hemoglobin alternatively. Other purposes of this invention are to offer the possible hemoglobin adsorbent of sterilization.

[Means for Solving the Problem]

this invention persons found out that an average pore diameter was that to which porous glass 120A or more can attain the above-mentioned purpose, as a result of performing various examination. That is, an average pore diameter is 120A or more, and this invention is the adsorbent of the hemoglobin characterized by consisting of porous glass 500A or less. Although it is not clear about the reason porous glass serves as an adsorbent which was excellent in hemoglobin, it thinks for a surface silanol group to cause hemoglobin and a certain interaction. Moreover, although porous glass shows the good adsorption capacity force when an average pore diameter is 120A or more, if this reason has a pore diameter smaller than this, a hemoglobin molecule cannot enter easily into pore, therefore it is considered because it is hard to adsorb. Moreover, although there is especially no clear limitation about the upper limit of a pore diameter, since the adsorption capacity force of hemoglobin will decline while adsorption of the quality of total protein increases if a pore diameter becomes large not much, a thing 500A or

less is desirable.

[Function]

Adsorption treatment of the hemoglobin is carried out by making the solutions (for example, blood etc.) which the adsorbent of this invention fills up a column with this, and contain hemoglobin contact.

[The example of fruit **]

After carrying out melting shaping of the alkali borosilicate glass, by carrying out acid treatment of the detailed phase-splitting glass obtained by heat-treating in a transition-temperature region further, the porous glass used in this invention dissolves one phase, forms pore, and, generally is used abundantly in fields, such as column chromatography. In this invention, such a usual product can be used as it is. Especially the configuration is not limited and a bead-like thing can also use the thing of the letter of crushing. Moreover, there is especially no limit also about particle size.

Although especially the adsorbent of this invention is useful to removal of the hemoglobin in the blood by the extracorporeal circulation of blood, an adsorbent adsorbs hemoglobin in this case by filling up the column which has the inlet port and outlet of blood, and pouring blood continuously to this. Although blood can also contact whole blood directly in case it is contacted to an adsorbent, it separates plasma and a corpuscle with a plasma eliminator, mixes with a corpuscle again the plasma which only plasma was contacted to the adsorbent and processed it, and you may make it return it to the inside of the body. Moreover, in extracorporeal circulation, although an adsorbent can also use only it independently, it can also be used together with other blood extracorporeal circulation equipments, such as an artificial kidney and an artificial heart and lung. At this time, if an adsorption column is formed after an artificial kidney or an artificial heart and lung, it is effective, and an artificial kidney or an artificial heart and lung, and an adsorbent may be unified and used further.

Although an adsorbent is used after it usually sterilizes when using for a medical-application way furthermore, as the sterilization approach, autoclave sterilization or radappertization is desirable. A concrete example explains this invention to a detail further below.

Example 1 0.2g (the Wako Pure Chem make, trade name FPG-250, average pole diameter of 223A) of commercial porous glass was mixed with 4ml hemolysis plasma (isolation hemoglobin concentration 205.3 mg/dl, nature concentration of total protein 6.5 g/dl), it shook at the room temperature for 2 hours, and isolation hemoglobin was made to adsorb. And it was 119.7 mg/dl, when plasma and an adsorbent were separated and the hemoglobin concentration in plasma was measured. That is, it means that adsorption treatment of difference 85.6 mg/dl with the initial concentration of hemoglobin is carried out, and 41.7% of hemoglobin adsorbed. Moreover, the nature concentration of total protein in the plasma after an adsorption test is 5.5 g/dl, and it means that it was adsorbed as quality of total protein. [15.4% of] This result shows that the adsorbent of this invention can adsorb hemoglobin efficiently.

Example of a comparison 1 When the same adsorption test as an example 1 was carried out using porous glass FPG-700 (average pole diameter of 700A), the surface coverage of hemoglobin was 8.1% and the nature surface coverage of total protein was 9.2%.

Example of a comparison 2 The same adsorption test as an example 1 was carried out using porous glass FPG-100 (average pole diameter of 97A). Consequently, the surface coverage of hemoglobin was 3.5% and the nature surface coverage of total protein was 4.3%.

It turns out that the average pole diameter of porous glass will have influenced adsorption of hemoglobin greatly if the result of an example 1, and the example 1 of a comparison and the example 2 of a comparison is compared, the adsorption capacity force will decline greatly if an average pole diameter is smaller than 120A, and the best result is obtained when an average pole diameter is 120-500A.

[Effect of the Invention]

If the adsorbent of this invention is used, adsorption treatment of the isolation hemoglobin in blood can be carried out efficiently and alternatively. Moreover, since it can sterilize by approaches, such as autoclave sterilization and radappertization, it is suitable for the medical-application way.

Furthermore, since the adsorbent of this invention can use commercial porous glass as it is, also easily [manufacture] and economically, it excels.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2584261号

(45) 発行日 平成 9 年 (1997) 2 月 26 日

(24) 登録日 平成 8 年 (1996) 11 月 21 日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 M 1/36	5 4 5		A 6 1 M 1/36	5 4 5
B 0 1 D 15/08			B 0 1 D 15/08	

発明の数 1 (全 3 頁)

(21) 出願番号	特願昭62-308903	(73) 特許権者	999999999 株式会社ジェイ・エム・エス 広島県広島市中区加古町12番17号
(22) 出願日	昭和62年(1987)12月7日	(72) 発明者	楢山 雅文 広島県広島市安佐北区亀崎2丁目20-97 -206
(65) 公開番号	特開平1-148267	(72) 発明者	永妻 孝子 広島県広島市東区戸坂千足1丁目11-15 -302
(43) 公開日	平成1年(1989)6月9日	審査官	森田 ひとみ

(54) 【発明の名称】 ヘモグロビンの吸着剤

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 平均細孔径が120Å以上で、且つ500Å以下の多孔性ガラスからなることを特徴とするヘモグロビンの吸着剤。

【発明の詳細な説明】

【産業上の利用分野】

本発明は、ヘモグロビンを選択的に吸着することのできる吸着剤に関する。さらに詳しくは、体外循環により血液中の遊離ヘモグロビンを吸着除去して生体に対してヘモグロビンが有害な作用を引き起こすのを防止する目的に好適な吸着剤に関する。

【従来の技術】

人工腎臓や人工心臓のような血液体外循環装置を用いて治療を行うと、しばしば溶血を起こして種々の合併症を引き起こすことがある。この原因の一つは、溶血によ

2

り血液中に遊出してきた遊離ヘモグロビンによるものである。すなわち、遊離ヘモグロビンは血液でハプトグロビンと結合して複合体となり、網内系で処理されるが、溶血量が多くて処理容量を超えるとヘモグロビンが組織毒性物質として作用し、腎不全等を引き起こす。また、自己免疫疾患の一種である溶血性貧血によっても同様に血液中に多量のヘモグロビンが遊出して種々の障害を起こす。このような事態が生じた場合に、遊離ヘモグロビンを血液中から除去できれば障害を防ぐことができると考えられる。血液中の有害物質を除去する手段として従来より知られているのは、半透膜を使用する方法と吸着剤を使用する方法であるが、ヘモグロビンについては吸着による方法がわずかに検討されているのみであった。

血液中の遊離ヘモグロビンを除去するための吸着剤と

して従来より知られていたのは、不溶性の担体にハプトグロビンを結合したものである。すなわち、ハプトグロビンが選択的にヘモグロビンと結合する性質を有することを利用してヘモグロビンを吸着するものである。そしてこのような吸着剤は、特公昭55-4417号公報および特公昭56-51780号公報に開示されている。

〔発明が解決しようとする問題点〕

不溶性の担体にハプトグロビンを結合した従来の吸着剤は、生化学的な反応を利用したものであるのでヘモグロビンの選択的吸着という点では優れている。しかしハプトグロビンはヒトの血漿等から分離精製して得られる生体由来の物質であるため、これを不活性化することなく担体に固定するには高度の技術が必要であり、現状では実用性のある方法は見出されていない。しかも例えば活性を維持したまま固定できたとしても、時間の経過とともに活性が低下する現象があり、実用化には問題があった。また、吸着剤を医療用途に使用する場合には、予め滅菌しておく必要があるが、ハプトグロビンは滅菌を行うと失活してしまうので、滅菌ができないという致命的な欠点を有していた。

本発明の目的は、製造が容易でヘモグロビンを選択的に吸着できる吸着剤を提供することにある。本発明の他の目的は、滅菌の可能なヘモグロビン吸着剤を提供することにある。

〔問題点を解決するための手段〕

本発明者らは種々の検討を行った結果、平均細孔径が120Å以上の多孔性ガラスが、上記の目的を達成し得るものであることを見出した。すなわち本発明は、平均細孔径が120Å以上で、且つ500Å以下の多孔性ガラスからなることを特徴とするヘモグロビンの吸着剤である。

多孔性ガラスがヘモグロビンの優れた吸着剤となる理由については明確ではないが、表面のシラノール基がヘモグロビンと何らかの相互作用を起こすためと考えられる。また、多孔性ガラスは、平均細孔径が120Å以上のときに良好な吸着能力を示すが、この理由は細孔径がこれよりも小さいとヘモグロビン分子が細孔の中へ入りにくく、したがって吸着されにくいためと思われる。また、細孔径の上限については特に明確な限界はないが、あまり細孔径が大きくなると総蛋白質の吸着が多くなるとともにヘモグロビンの吸着能力が低下するので、500Å以下のものが好ましい。

〔作用〕

本発明の吸着剤は、これをカラムに充填してヘモグロビンを含む溶液（例えば血液等）と接触させることにより、ヘモグロビンが吸着除去される。

〔実施例〕

本発明において使用される多孔性ガラスは、アルカリホウケイ酸ガラスを熔融成形した後、転移温度域で熱処理することによって得られる微細分相ガラスをさらに酸処理することによって、一方の相を溶解して細孔を形成

したものであり、一般にカラムクロマトグラフィなどの分野において多用されている。本発明においては、このような通常の製品をそのまま使用することができる。その形状は特に限定されるものではなく、破碎状のものもビーズ状のものも使用することができる。また、粒径についても特に制限はない。

本発明の吸着剤は、特に血液の体外循環による血液中のヘモグロビンの除去に有用であるが、この場合には、吸着剤は血液の入口と出口を有するカラムに充填し、これに血液を連続的に流すことによって、ヘモグロビンを吸着する。血液は吸着剤と接触させる際に全血を直接接触させることもできるが、血漿分離器で血漿と血球とを分離して血漿のみを吸着剤と接触させ、処理した血漿を再び血球と混合して体内に返すようにしてもよい。また体外循環においては、吸着剤はそれだけを単独で用いることもできるが、人工腎臓や人工心肺など他の血液体外循環装置と併用することもできる。このときは、人工腎臓や人工心肺の後に吸着カラムを設けると効果的であり、さらには人工腎臓または人工心肺と吸着剤とを一体化して用いてもよい。

さらに医療用途に用いる場合、吸着剤は通常は滅菌してから使用するが、滅菌方法としては高圧蒸気滅菌あるいは放射線滅菌が好ましい。

以下具体的実施例により本発明をさらに詳細に説明する。

実施例 1

市販の多孔性ガラス（和光純薬製、商品名FPG-250、平均細孔径223Å）0.2gを4mlの溶血血漿（遊離ヘモグロビン濃度205.3mg/dl、総蛋白質濃度6.5g/dl）と混合し、室温で2時間振盪して、遊離ヘモグロビンを吸着させた。そして血漿と吸着剤とを分離して血漿中のヘモグロビン濃度を測定したところ、119.7mg/dlであった。すなわち、ヘモグロビンの初期濃度との差85.6mg/dlが吸着除去されており、41.7%のヘモグロビンが吸着されたことになる。また、吸着試験後の血漿中の総蛋白質濃度は5.5g/dlであり、総蛋白質としては15.4%が吸着されたことになる。この結果から、本発明の吸着剤はヘモグロビンを効率よく吸着できることがわかる。

比較例 1

多孔性ガラスFPG-700（平均細孔径700Å）を用いて実施例1と同様の吸着試験を実施したところ、ヘモグロビンの吸着率は8.1%であり、総蛋白質吸着率は9.2%であった。

比較例 2

多孔性ガラスFPG-100（平均細孔径97Å）を用いて実施例1と同様な吸着試験を実施した。その結果、ヘモグロビンの吸着率は3.5%であり、総蛋白質吸着率は4.3%であった。

実施例1と比較例1、比較例2との結果を比較すると、多孔性ガラスの平均細孔径がヘモグロビンの吸着に大き

く影響しており、平均細孔径が120Åよりも小さいと吸着能力が大きく低下しており、平均細孔径が120～500Åのときに最良の結果が得られることがわかる。

〔発明の効果〕

本発明の吸着剤を使用すれば、血液中の遊離ヘモグロビンを効率よくかつ選択的に吸着除去することができ

る。また、高圧蒸気滅菌や放射線滅菌などの方法により滅菌を行うことができるので、医療用途に適している。

さらに、本発明の吸着剤は市販の多孔性ガラスをそのまま使用することができるので、製造が容易で経済的にも優れている。